

【 109 】

氏名	海 野 正 俊
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2266号
学位授与の日付	平成13年9月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（二）専攻 （学位規則第5条第1項該当）
学位論文題目	<i>In vitro</i> induction of apoptosis for nasal angiocentric NK Cell lymphoma-derived Cell Line, NK-YS, by etoposide and cyclosporine A ( <i>in vitro</i> におけるetoposide & cyclosporine A併用による nasal angiocentric NK Cell lymphoma 由来細胞株NK-YSでのアポトーシス誘導)
論文審査委員	教授 西崎 和則 教授 赤木 忠厚 教授 中山 馨一

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

NK細胞由来の鼻部に後発する悪性リンパ腫は nasal NK cell lymphoma として知られ、アジアに好発する。進行期のものの予後はきわめて悪く、現時点では奏効を示す薬剤がないために効果的な治療法の開発が強く望まれている。一方、近年化学療法剤などによる腫瘍細胞死はその本態がアポトーシスの誘導であることが明らかになってきている。

今回我々は土山らが樹立し報告した細胞株 NK-YS を用い、PI法によるフローサイトメトリーを用いることにより各種薬剤に対するアポトーシスの誘導を測定した。まずはじめに、NK-YS 細胞株の各種化学療法剤・サイトカインなどに対する広汎な耐性を確認した。NK-YS はその細胞表面に P-glycoprotein を発現しており、これが各種化学療法剤に対する耐性の主因の一つと考えられた。そこで P-glycoprotein の阻害剤である cyclosporine A の存在下に VP-16 を作用させたところ著明なアポトーシスを誘導し得た。

NK-YSは Epstein-Barr virus に持続感染しているほか、p53蛋白の発現の低下と bcl-2 蛋白の強発現も認めており、これらも化学療法抵抗性に関与している可能性がある。今回の結果を臨床に応用した Nasal NK cell lymphoma に対する治療法の開発が待たれる。

## 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、鼻部原発の angiocentric NK cell lymphoma 由来細胞株 NK-YS について、*in vitro* 下に etoposide と cyclosporine A 併用によるアポトーシス誘導を研究したものである。この腫瘍は全身化すると化学治療に抵抗性であるが、Pgp 阻害剤である cyclosporine A を化学治療の一つに加えることで、治療の道が開けることを明らかにした価値ある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。